



TITLE:

## 第27回近畿脳腫瘍研究会

AUTHOR(S):

---

CITATION:

第27回近畿脳腫瘍研究会. 日本外科宝函 1988, 57(5): 454-469

ISSUE DATE:

1988-09-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/203971>

RIGHT:

## 第27回 近畿脳腫瘍研究会

会 期 昭和63年 4月16日 (土) 13時00分

会 場 三和化学研究所 5階メディカルホール

世話人 奈良県立医科大学脳神経外科 内海庄三郎

### 1) 頭頂部腫瘤として発症した形質細胞腫の一例

兵庫県立淡路病院 脳神経外科

○斎藤 実, 桑村 圭一

同 病理

斎藤 雅文

頭蓋骨は多発性骨髄腫の好発部位の一つであるが、腫瘤を形成し他の全身所見を伴わない孤立性の形質細胞腫として発症することは少ない。今回我々は頭頂部腫瘤で発症した形質細胞腫の一例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例 63才, 女性

昭和62年1月より頭頂部に腫瘤があるのに気付いたが放置していた。その後次第に増大するために昭和63年1月7日兵庫県立淡路病院脳神経外科に入院した。

入院時所見: 頭頂部に 7cm×7cm 大の弾性軟の腫瘤を認める。

RBC, WBC, T.P., 血沈は正常。

Bence-Jones 蛋白(-), gamma-globulin: 正常

免疫電気泳動: 正常, 骨髓穿刺所見: 正常

神経学的には異常所見を認めず、頭蓋単純写にて頭頂部に骨破壊像を認めた。頭部単純 CT スキャンでは同部に頭蓋骨内方及び外方にまたがる高吸収域を呈する mass lesion を認め、均一に造影された。

脳血管撮影では、両側浅側頭動脈、後頭動脈から栄養される硬膜外腫瘍陰影を認めた。

昭和63年1月26日、腫瘍の全摘出術を行い、組織学的には、Plasmacytoma であった。酵素抗体法において腫瘍組織はL鎖 kappa 型に陽性反応を示した。

### 2) 側頭骨原発の巨大な骨腫瘍の一例

京都第一赤十字病院 脳神経外科

○松本 圭吾, 垣田 清人

福岡 誠之

我々は側頭骨原発と考えられる巨大な骨腫瘍を経験した。病理は良性の骨性骨腫瘍で頭蓋に発生するのは極めて稀な benign osteoblastoma と診断された。その発症経過、放射線学的検査所見、手術所見、病理所見につき報告する。

症例は29歳、男性。1987年6月より頭痛があり、7月より嘔気も出現してきたが仕事を続けていた。9月に入り上記症状増悪し、9月3日、当科受診し入院となった。入院時、意識清明で運動障害、感覚障害ともに認めなかったが、両側眼底に鬱血乳頭を認め、視野検査では右同名半盲を認めた。他の脳神経には異常を認めなかった。神経放射線学的検査では単純頭蓋 XP にて左側頭部から後頭部にわたる辺縁不整な骨透亮像と左錐体骨の破壊像を認め、CT にて左中頭蓋窩に extraaxial と考えられる境界鮮明で内部が不規則に造影される腫瘍を認めた。脳血管撮影では腫瘍陰影は認めなかったが左中硬膜動脈、左副硬膜動脈は前内方へ偏位を示し、腫瘍は左側頭部の硬膜外より発生したと考えられた。また  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  による骨シンチでは左側頭部に一致して取り込みの上昇を認めた。

手術は9月10日施行した。骨膜翻転後、左側頭骨の薄くなった外板の下に柔らかい黄色の腫瘍組織を認めた。腫瘍は柔らかく吸引可能であったが摘出中、終始、出血点の分からないにじみでるような出血に悩まされた。内部には粘調な淡黄色の液を有する cyst を認めた。腫瘍を摘出すると痕跡様の内板の付着したほぼ正常の硬膜を認めた。

病理組織は、osteoblast の増殖と考えられる間質の中に osteoblast に縁どられた osteoid および未熟な骨梁が存在し、それに近接して osteoclast も認められた。間質には壁の薄い内腔の拡張した血管が数多く認められ易出血性の原因と考えられた。これらの所見により benign osteoblastoma と診断された。

### 3) 頭蓋骨転移をきたした原発性肝癌の一手術例

奈良県立奈良病院 脳神経外科

○黒川紳一郎, 本多 誠

岡崎 孜雄

同 中検病理

松森 武

奈良県立医科大学 脳神経外科

内海庄三郎

南部 静洋

同 耳鼻咽喉科

北村 博之

転移性脳腫瘍あるいは転移性頭蓋骨腫瘍は、原発巣に対する治療、転移巣の診断などの進歩に伴ない、近年遭遇する機会が多くなっている。原発性肝癌の骨転移は、ほとんどが、脊椎・肋骨・長幹骨であり、頭蓋骨への転移は、非常に稀である。

今回我々は、原発性肝癌の頭蓋骨転移巣に対して、腫瘍摘出術を行なった症例を経験したので報告する。

症例は62才、女性。S52年 Banti 症候群の診断にて、摘脾・食道離断術をうけ、その後は無症状に経過していたが、S61年11月・黄疸・肝腫大を認め、AFPも高値となり、腹部CTにて多発性の腫瘍像を認め、原発性肝癌の診断で当院内科入院。以後現在まで計5回のTAEをうけている。S62年11月、右側頭部腫瘍に気づき、増大するため当科紹介される。頭部単純X線にて、右側頭骨に欠損あり、頭部CTでは皮下から硬膜外に及ぶ強く enhance される腫瘍像を認めた。脳血管撮影では、右外頸動脈系より多くの栄養をうける hyper vascular tumor であった。原発性肝癌の頭蓋骨転移と診断して、S63年2月2日手術施行した。浸潤性の腫瘍を、周囲の健常と思われる骨と硬膜を含めて全摘出した。手術標本の組織学的検索で、腫瘍は肝細胞癌である事が確認された。

原発性肝癌の骨転移の頻度は、諸家によると、3～12%であるが、我々の検索しえた頭蓋骨転移例の報告は、本例を含めて5例であり、手術症例は本例で2例目で、極めて稀なものと考えられる。原発性肝癌に対する種々の治療の進歩に伴い、長期生存例が増加しており、本症例のような頭蓋骨転移例に対しても、積極的に外科的治療が勧められる。

#### 4) 松果体部転移性脳腫瘍の1例

天理よろづ相談所病院 脳神経外科

樺 篤, 牧田 泰正

鍋島 祥男, 鄭 台項

高橋 潤, 新阜 宏文

同 呼吸器外科

転移性脳腫瘍の中では肺癌を原発巣とするものが最も高頻度にみられるが、松果体部転移巣を初発症状として発症した例は比較的稀である。今回、私達はこのような松果体部転移性脳腫瘍の1例を経験したので報告する。

(症例) 70才、女性。

(既往歴・家族歴) 特記すべきものなし

(現病歴) 約2週間前より頭痛、歩行障害、意識障害を呈し来院する。入院時、両側頸部リンパ節腫脹、上方注視麻痺が認められたが他の脳神経麻痺や明らかな運動・感覚障害は認められなかった。頭部CTにて松果体部に単純CTでやや高吸収域、造影剤にて均一に増強される円形の腫瘍がみられた。脳室拡大が著明な為、脳室-腹腔シャント術を施行し、その際髄液中のHCG, CEA,  $\alpha$ -Fetoprotein, 細胞診等を検査したが全て陰性であった。シャント手術時、同時に腫大していた頸部リンパ節を摘出したところ、未分化癌のリンパ節転移と判明した。転移性腫瘍の診断で頭部と頸部への放射線照射・CDOPによる化学療法施行しながら原発巣を検索したところ左下肺小細胞癌が判明した。放射線治療後、神経症状は著明に改善し、CT上松果体部転移巣の著明な縮小をみたが、化学療法にも拘らず肺腫瘍増大の為発症より約9ヶ月後死亡した。剖検では松果体部には壊死組織のみで明らかな腫瘍の残存は認められず、組織学的確証は得られなかったが年齢等より肺癌の松果体部転移と考えるのが最も妥当と思われた。

(考察) 全国脳腫瘍統計によると、松果体部への転移性脳腫瘍は全体の1%以下と報告され、脳内転移部位としても比較的稀であるばかりでなく、単発病変で原発巣よりも松果体部転移巣の症状で発症した私達のような症例は非常に稀である。文献上の松果体部転移報告例43例中、原発巣としては肺癌21例、乳癌15例、黒色腫3例の順でやはり肺癌で最も多く報告されている。若年者において松果体部に腫瘍を認めた場合にはgerm cell tumor, teratoma等の可能性が高いと思われるが、高齢者においては転移性腫瘍をまず疑うべきであると考えられた。

#### 5) 嚢腫性転移性脳腫瘍の治療

## 関西医科大学 脳神経外科

高 昌義, 川上 勝弘  
河本 圭司, 沼 義博  
坂井 信幸, 山内 康雄  
久保田千晴, 松村 浩

転移性脳腫瘍は実質性のことが多いが, しばしば囊腫形成を主たる mass として発生することがある。転移性腫瘍の治療として, 手術, 化学療法, 放射線療法が行われているが, 囊腫性の場合の治療方針に関しては十分な検討はなされていない。我々は9例の囊腫性転移性腫瘍を経験し, CT 所見, 囊腫液, 治療について分析したので文献的考察を加え報告する。

(症例) 対象は9例の囊腫性腫瘍で男5例, 女4例, 年齢は38—76才であった。発生部位はテント上8例, テント下1例で単発7例, 多発2例であった。原発巣ならびに組織は肺が7例, その他が2例であり, 肺癌のうち5例が腺癌, 1例が小細胞癌, 1例が扁平上皮癌であった。CT 所見は, 全例が囊腫が主たる mass を占め, 治療は全例開頭し, 囊腫液を吸引除去し, 3例に亜全摘を施行し, 7例にオンマイヤチューブを設置した。後療法は放射線照射を6例に, 化学療法を5例に施行した。囊腫液は CEA,  $\alpha$ -フェトプロテイン, 免疫グロブリンなどを検査した。

(結果) ①全身状態により制限されなかった6例で

術後照射を施行し, 5例が有効であった。②囊腫の術後増大をきたしたものは7例あり, いずれも術後1〜2週の早期にきたしており, オンマイヤチューブより穿刺が必要であった。術後2ヶ月後, 放射線療法により3例でCT上腫瘍は消失し, 2例では縮小が認められたが, 最終的予後は様々だった。④囊腫液中の免疫グロブリンは血清値とくらべ高値から低値と広範囲にわたっていた。

(まとめ) 囊腫性転移性腫瘍では囊腫吸引後も増大することも多く, オンマイヤチューブ設置による穿刺が必要と考えられ, 穿刺による減圧後の放射線治療が有効であると考えられた。

## 6) 髄膜癌腫症の治療経験

大阪府立成人病センター脳神経外科

○古田 義博, 中川 秀光  
村澤 明, 中島 伸

髄膜癌腫症は, 近年各種癌治療の進歩によって生存期間が延長されるに従い今後増加してくる病態と考え

られます。今回過去4年間15症例についてその治療経験を報告します。髄膜癌腫症の診断は, 多彩な神経症状と多発脳神経症状を呈し, 髄液中の細胞数増多と癌細胞陽性の症例に行なっています。症状は ①頭痛, 項部強直で代表される髄膜刺激症状 ②脳神経症状, ③その他神経症状の3つに分類されます。①の症状は, はば全例に認められます。後頸部から肩にかけての異常な凝りのような痛みを訴ったえる場合が多いようです。②は, 聴神経障害, 顔面神経障害, 動眼神経障害が多く中でも聴神経障害は, 初期に認める事が多く特徴的な所見です。原発巣は肺癌, 乳癌が各4例と多く認めます。原発巣診断時, 積極的治療が施されています。髄膜癌腫症の発症はだいたい2〜3年後に多いようです。髄膜癌腫症の治療方法ですが Ommaya reserver を脳室内あるいは, 腰椎クモ膜下腔, もしくは両方に設置して, そこから入院中は MTX 5mg, AraC 20mg を週2回, 計8回投与し, 退院後も週1回緩解維持療法として投与を続けています。その結果5例に細胞診陰性化を示しています。髄液細胞数については髄腔内投与により全例著減を示しています。次に, 治療例の平均余命は約120日であり非治療例にくらべて明らかに延命効果が認められています。病理所見では, 腫瘍細胞が arachnoid subarachnoid, sulcus に蓄積している所見を認めています。また, 障害された神経では, 治療によって腫瘍細胞は消失していますが, 腫瘍細胞の浸潤があった事を示す粘液が認められています。

## 7) 急速に発育した眼窩内 Schwannoma の1例

奈良県立医科大学 脳神経外科

○永田 清, 合田 和生  
橋本 浩, 橋本 宏之  
南 茂憲, 森本 哲也  
角田 茂, 京井喜久男  
内海庄三郎

眼窩内腫瘍の中で, Schwannoma は, 1〜6%と比較的まれである。本腫瘍は, 緩徐な臨床経過を示すことが多いが, 我々は6カ月の短期間に急速な症状増悪を来した眼窩内 Schwannoma を経験した。

症例: 17歳, 男。

現病歴: 6カ月前に右眼の異和感に気づき, 1カ月後には, 右眼球突出と複視が出現した。その後, 症状

の進行はなく、放置していたが、入院1カ月前より、急速な症状の悪化をきたした。

入院時陽性所見：右眼球突出、眼圧の左右差複視、右眼うっ血乳頭であった。

入院時、単純CTにて、右眼窩内に isodensity の腫瘍陰影を認めた。造影CTでは不均一な増強効果を示した。冠状断CTでは、視神経が、腫瘍により、上内側に圧迫されていた。次に、MRCTでは、IR法で low intensity, SE法で不均一な high intensity を示し、多房性の像を呈した。右CAG静脈相で、右眼窩部に腫瘍陰影を認めた。以上の諸検査から、我々は Schwannoma を最も疑った。腫瘍の大きさに対応した十分な術野を得るため、Frontozygomatic approach で、手術し、腫瘍を全摘出した。腫瘍は、被膜を有し、境界鮮明で、N.lacimalis 近辺で最も強くゆ着していた。摘出標本のH.E染色では、腫瘍細胞が、密に存在する部分と、疎に存在する部分がみられ、pali sading を認めた。S100蛋白は陽性であり、GFAPは陰性であった。以上より Schwannoma と診断された。眼窩内腫瘍における Schwannoma の頻度は、高安は0.4%、Henderson は1%、最も多い Cantore らの報告でも6.08%であり、まれな腫瘍といえる。また、Cantore らは、9例の眼窩内 Schwannoma の報告の中で、症状発現から入院までの期間を1～9年、平均2.6年としている。本症例の如く、opex 近くまで及ぶ大きな腫瘍には、Frontozygomatic approach が有用であると考えられる。

## 8) 三叉神経鞘腫における三叉神経誘発電位の有用性

公立豊岡病院 脳神経外科

○庄瀬 祥晃、野垣 秀和  
吉田 泰久

体性感覚誘発電位(SEP)は、知覚障害の客観的評価法として広く実施されている。しかしながら、三叉神経刺激による Trigeminal sensory evoked potential (以後 TSEP とする。)の報告は少なく、特に三叉神経鞘腫における TSEP の報告は少ない。

我々は、三叉神経鞘腫の一症例を経験し、従来困難とされていた三叉神経機能の術前・術後の客観的評価に TSEP が有用であったので、それを報告するとともに文献的に考察する。

症例は、左顔面のしびれ、左半分の舌の味覚低下を

主訴として入院した52才の男性である。神経学的には、左顔面、特に V<sub>2</sub> に強いしびれ、知覚低下を認め、ごく軽度の左顔面神経麻痺が存在した。しかし聴力障害、小脳症状などはみられなかった。

CT では、左 C-P angle に一部 enhancement を認める Cystic tumor が存在し、内耳孔の拡大はみられなかった。MRI では、T<sub>1</sub> 強調画像で low signal, T<sub>2</sub> 強調画像で high signal intensity area として描出された。脳血管写では、静脈相で左 petrosal vein が造影されなかった。

TSEP にて、左側 V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub> の感覚閾値の上昇および波形成分の分離が不明瞭であった。

以上より三叉神経鞘腫の診断で左後頭蓋窩開頭による腫瘍全摘出術を行った。

術後、左顔面のしびれ、知覚低下は消失し、TSEP においても感覚閾値の改善および潜時の延長はみられるものの波形成分が分離され明瞭となった。

## 9) Pineal cyst 3 例の経験

大阪市立大学 脳神経外科

勝山 諄亮、岩井 謙育  
白馬 明、西村 周郎

放射線科

根本 裕、井上 佑一

神経放射線学的検査により偶然発見された3例の pineal cyst を経験し、うち1例については手術を施行し病理学的知見をえることができた。

症例1：46歳、男性

plain CT scan において、松果体部に内部が low density で壁の一部に石灰沈着をともなう腫瘤をみとめた。MRI では T<sub>1</sub> 強調画像で low, T<sub>2</sub> 強調画像で high intensity として描出された。約1年間にわたる追跡では腫瘤の増大はみられない。

症例2：52歳、男性

CT scan で内部が low density で輪状に enhancement をうける腫瘤をみとめた。MRI では症例1と同様の所見がえられた。検査後、約2年の現在、著変なく経過している。

症例3：27歳、男性

CT scan で内部が low density で壁の一部に enhancement をうける腫瘤をみとめた。MRI では症例1および2と同様に描出された。神経学的に軽度の上方注視麻痺を呈していたため手術を施行した。病理組

組織学的には囊胞壁の大部分は fibrillary astrocyte となるグリア組織からなり、さらに外側には松果体組織が存在し非腫瘍性 pineal cyst と診断した。

非腫瘍性 pineal cyst は顕微鏡下での観察では、剖検例の25~40%の頻度でみとめられるが、臨床症状を呈し発見されることは稀とされている。しかし、昨今の神経放射線学的検査の進歩、特に MRI の出現により発見される機会も増え、演者らの経験では MRI 施行例のうち少なくとも0.1%であるか、4.3%の頻度とする Mamourian らの報告もみられる。このような病変が臨床症状を示さずに見付かった場合には、治療方針を考慮するうえで問題となる可能性があるが、鑑別診断のうえから本病変を念頭におく必要がある。

## 10) 基底核に発生した Germ cell tumor — 2 症例の報告

大阪市立小児保健センター 脳神経外科  
○藤谷 健, 須方 肇  
金 安明

同 病理検査科

小林 庸次

症例1: 14歳, 男. 入院1か月前より頭痛が起るようになり, 2日前には激しく嘔吐した. 入院時(昭和62年11月10日)の意識レベルは JCS 10 であり, 両側うっ血乳頭, 左外転神経麻痺, 右顔面神経麻痺, 右上肢 Barre 徴候を認めた. CT 所見で左前頭葉に多嚢胞性の僅かに造影効果を受ける heterogenous な腫瘍像が見られ, 脳血管撮影により左穿通枝を feeder とする淡い tumor blush を認めた. 入院7日目に transcortical approach により腫瘍の全摘出を行った. 血清ならびに髄液中の  $\beta$ -HCG, AFP は高値を示し, 組織診断は aggressive germinoma に trophoblast を含む mixed germ cell tumor であった. 照射療法 (50 Gy), 化学療法 (PVB) を行い, 神経症状はなく, marker の上昇もない.

症例2: 8歳, 男. 入院2か月前, 笑った時に口唇左半が垂れ下がるのに母親が気付いた. その頃から次第に左手の動きが拙劣となり, 左下肢をすって歩くようになった. 入院時 (昭和58年9月9日), JCS 20, 両側うっ血乳頭, 左顔面神経麻痺, 左片麻痺, 左知覚鈍麻を認め, CT 所見で右前頭葉内に強く造影効果を受ける heterogenous な腫瘍像が見られた. 脳血管撮影では左前大脳動脈と左中大脳動脈の穿通枝より数本

の feeder を認め, tumor blush が造影された. 入院5日目に腫瘍の全摘出を行った. 血清ならびに髄液中の HCG は高値を示し, 組織診断は germinoma の混在する mature teratoma であった. 術後に 50 Gy の照射を行い, 4年半が経過したが再発の徴候は見られず, また神経症状もない.

基底核に発生した germ cell tumor の自験2症例に, 1960年以降に報告された19文献34症例を加え, この腫瘍の臨床像の特徴ならびに治療について検討した.

## 11) 脳室内出血にて発見された新生児脈絡叢乳頭腫の1例

兵庫県立こども病院 脳神経外科

○北沢 和夫, 坂本 敬三

小林 憲夫

同 病理

橋本 公夫

脈絡叢乳頭腫は髄液の過剰分泌を来し, 水頭症を来すことが知られているが, 今回, 脳室内出血にて水頭症を呈し, その CT にて偶発的に, 発見された脈絡叢乳頭腫を経験したので報告する.

症例は, 40週, 2802 g にて出生した女児. 妊娠, 分娩経過には, 特記すべき事はなかった. 生後, 3日目より嘔吐が出現, 嘔吐が続くため, 生後13日近医入院この頃より大泉門の膨隆が認められた. 17日目にルンバルにてキサントクロミー髄液が認められ, CT にて水頭症と脳室内出血及び, 右前頭葉の低吸収域が指摘され当科紹介となった.

入院時, 頭囲 34.8 cm, 胸囲 28.2 cm, 大泉門の膨隆が認められた. CT 上, 水頭症の他, 右前頭から側頭葉に及ぶ低吸収域と右側脳室体部に, 2×1 cm 大の均一に造影される腫瘤が存在した. MRI では T1, T2 強調画像とも, 等一高信号を呈した. 脳血管撮影では, 基底核部から腫瘤にはほぼ一致して薄い腫瘍陰影像を認めた.

手術は21日後にまず水頭症に対して, V-P シャントを施行したが, 赤褐色の脳脊髄液であった. 生後39日目に, 右前頭開術, transventricular approach にて摘出術を施行し, 脳室内に突出した部分は全摘した. 病理所見より脈絡叢乳頭腫と診断された.

以上の症例に若干の文献的考察を加えて報告する.

## 12) 脳内出血で発症した円蓋部髄膜腫の 1 症例

長浜赤十字病院 脳神経外科

○岡田 達也

滋賀医科大学 脳神経外科

斎藤 晃, 半田 譲二

髄膜腫は代表的な良性腫瘍であり、腫瘍内出血の頻度は比較的低い。脳腫瘍の中で最も有名なものは下垂体卒中であり、Wakai ら (1982) の報告によれば下垂体腺腫の約16%に認められると言う。一般的には悪性度の高い転移性脳腫瘍や神経膠芽腫で出血をきたしやすいと言われており、髄膜腫の場合、出血の頻度は1%以下と言われている。今回、我々は脳実質内への出血で発症した円蓋部髄膜腫の1症例を経験したので報告する。

症例は53才の男性で、数年前から高血圧を指摘されていたが放置していた。昭和63年1月3日、突然の左上肢の筋力低下で発症し、本院内科に入院となった。入院時は意識清明であった。CTの結果、右前頭葉から頭頂葉にかけての脳内出血と診断され加療を受けていたが、1月5日、突然意識レベルが低下し、半昏睡となった。CTで再出血および腫瘍を認めたため当科へ転科、翌日、開頭腫瘍摘出術および血腫除去術を行った。術後、経過は良好で術翌日には意識清明となった。現在、右片麻痺以外には神経学的に異常を認めず、独歩可能でリハビリテーション中である。

なお、病理組織診断は meningothelial type の髄膜腫であった。

## 13) 出血を伴った小脳悪性リンパ腫の1 例

大阪府立病院 脳神経外科

石田 泰史, 川合 省三

前川 基継, 桐野 義則

西谷 昌也, 服部 裕

同 病理科

虎頭 廉

脳腫瘍の腫瘍内出血は比較的多くあり、中でも悪性リンパ腫の出血例は報告が少ない。今回我々は腫瘍内出血を呈した小脳原発悪性リンパ腫の1例を経験したので報告した。

症例は48歳男。約1か月前より歩行時にふらつき出

現し、精査目的で当科に入院した。入院時軽度の truncal ataxia を認めたが他に異常なかった。入院時 CT では、小脳虫部上方に内部に low density area を含む inhomogeneous high density mass があり、perifocal low density area も認められた。enhancement はほとんどうけなかった。入院10日目には新たに右小脳半球外側部にも relative high density mass が出現した。脳血管撮影では腫瘍陰影および異常血管はみられず、小脳虫部の avascular mass の所見であった。以上より多発性小脳腫瘍と考え、両側後頭下開頭を行った。手術では、小脳虫部に old hematoma を認め、その壁を構成する実質性腫瘍と右小脳半球の腫瘍を摘出した。組織学的診断は small cell type の悪性リンパ腫であった。術後経過は良好で術前の小脳症状は改善した。また Ga シンチを含む全身精査で異常を認めず、脳原発性の悪性リンパ腫と考えられた。悪性リンパ腫の剖検例で腫瘍内に出血や壊死を認めることがあるとの記載はあるもののその詳細は報告は少ない。本症例では小脳虫部に腫瘍内出血を認めたが、他に我々の渉猟しえた文献より腫瘍内出血を呈した悪性リンパ腫の2例を加えた3例につきその特徴を検討した。全例男性で若年者はなく凝固障害もなかった。出血をきたしやすいということで血管の豊富な腫瘍や悪性度の強い腫瘍を想像したが、CTでも強い enhancement をうけるものは少なく、血管撮影でも腫瘍陰影を認めたものは少なく、組織像も比較的良性の small cell type が多いなど予想に反するものであった。本症例の出血機序として、著明な perivascular cuffing 像より腫瘍による直接的な血管の圧迫・わい曲が血行障害をひきおこしたのではないかと推測した。

## 14) 頭蓋内悪性リンパ腫の臨床経験

大阪府立成人病センター 脳神経外科

○中島 伸, 中川 秀光

村澤 明, 古田 義博

頭蓋内悪性リンパ腫は比較的少なく、治療成績はきわめて不良である。我々の施設で経験した10例につき発生部位、進展様式及び治療について検討した。

原発性は3例である。髄膜原発例は手術により肉眼的に全摘できた。脳実質内単発例は部分摘出術後、放射線療法と化学療法を行なったが、CT上 enhance されない low density area として浸潤性に発育して死亡した。脳実質内多発の1例はステロイド投与のみで

CT 上腫瘍が消失し、放射線療法の後に、現在、維持量のステロイド投与を行いながら follow up 中である。

続発性は7例で、近接臓器よりの連続浸潤、転移、髄腔内への浸潤の3つが認められた。右上顎洞原発と考えられた例では、全身化学療法と放射線療法により軽快した。後日、手術の際、副鼻腔には necrotic tissue のみが認められたにすぎなかった。この直後に leukemic change をおこし死亡した。転移性の1例では手術、放射線療法、ステロイド投与により症状は一旦軽快したが、ステロイド中止後に再燃し、死亡した。

以上、我々の経験した頭蓋内悪性リンパ腫の10例より次の結論を得た。(1)CT では homogeneous に enhance される high density area として認められる事が多いが、enhance されない low density として浸潤性に発育する場合もある。(2)ステロイド投与により、短期間のうちに腫瘍の消失をみた例があった。また、CT 上腫瘍が消失しても投与中止により再燃を来した例もあり、継続的な投与が必要であると思われた。(3)全身化学療法に関しては、頭蓋内病変に対する効果は少なく、むしろ全身状態を悪化させる可能性を考え、その適応には慎重でなくてはならないと思われる。

## 15) 外眼筋麻痺にて発症した下垂体腺腫 5 症例

市立岸和田市民病院 脳神経外科

○秋山 義典, 景山 直樹

中尾 哲, 奥村 禎三

京都大学医学部 脳神経外科

菊池 晴彦, 橋本 信夫

下垂体腺腫の初発症状の多くは、視野視力障害、あるいは内分泌障害であり、外眼筋麻痺であることは少ない。我々は、外眼筋麻痺にて発症した下垂体腺腫を5例経験したので報告する。症例は28才から52才、男性4例女性1例であった。初発症状は、全例複視であり、3例は突然発症であった。入院時、2例に外転神経麻痺を、3例に動脈神経麻痺を認め、複視の原因と考えられた。その他の症状としては、2例に視力障害、2例に視野障害を認めた。内分泌学的検査にては、1例に下垂体機能不全症を、1例に無月経乳汁分泌症を認めた。5症例中1例は、外転神経麻痺が唯一の症状であった。組織学的には全例、Chromophobe Pituitary Macroadenoma であった。MRI を施行した4例全例

において、腺腫の側方進展が認められ、外転神経麻痺を示す症例では内頸動脈の下部へ、動眼神経麻痺を示す症例では内頸動脈の上部への伸展する傾向が認められた。下垂体腺腫が外眼筋麻痺にて発症することは少なく、又、今回5症例中1例の如く唯一の症状である例は稀である。いかなる症例が外眼筋麻痺にて発症するかは、必ずしも明瞭に出来なかったが、腺腫の進展と周辺正常組織との関係により決定されると推論され、その判定には、MRI が最も有用であった。複視を主訴とする患者の診断にあつては、下垂体腺腫もその鑑別に加えるべきであると考えられた。

## 16) Anaplastic oligodendroglioma の1 小児例

大津赤十字病院 脳神経外科

上條 純成, 善積 秀幸

松田 功, 高家 幹夫

滋賀県立成人病センター 脳神経外科

織田 祥史

石質化を伴って進展した anaplastic oligodendroglioma の小児例について、CT および病理組織学的所見を提示し、若干の検討を加えた。

症例1: 14歳、男児。昭和60年12月頃から時々早朝頭痛を訴え、視野の左側が一過性に見えなくなることがあった。昭和61年3月28日頭痛、嘔吐を来し、4月1日当科に入院した。意識清明。完全な左同和半盲とうっ血乳頭を認めた。CT 所見: 右後頭葉皮質下に不均質性、等ないし低吸収値を示す球形の腫瘍を認め、造影剤により増強されなかった。腫瘍の内下方に接する後頭葉内側面皮質に出血を示唆する均質性の高吸収域(48 Hounsfield)を認めた。脳血管撮影では腫瘍陰影は認められず無血管野を示した。4月5日高吸収域を残し、腫瘍の亜全剔出を行った。組織学的には Langhans 型巨細胞を多数認め、異形性に富み、核周囲透明帯を伴う細胞から成り、Zülch の "polymorphous oligodendroglioma" に酷似していた。中心部には広範な壊死が認められた。5,620 rad の照射を行い経過は良好であったが14ヶ月後焦げ臭い匂いの発作(uncinate fits)を来し、CT にて後頭葉から側頭葉内側にかけて高吸収域の拡大が認められた。17ヶ月後に高吸収域を含めて後頭葉の lobectomy を行った。組織学的には高吸収域は石灰化であることが判明した。石灰化は腫瘍浸潤部では calcosperite として、壊死部



では砂状の堆積として認められ、密度の差により色々な吸収値を来し、CT 上出血との鑑別が困難な時期があった。石灰化は一般的には slow growth の徴候とされているが oligodendroglioma は例外である。腫瘍進展のルートはくも膜下腔、脳室系を介する播種と皮質下浸潤が認められた。oligodendroglioma の組織像と生物学的行動との相関に関しては尚異論が多いが、Ludwig 等 (1986) は壊死、血管内皮増生、核胞体比の高いもの、異形性、細胞密度のないものの全てを満たすものは最も悪性度が高いと述べている。

## 17) 術前診断が困難であった乏突起神経腫瘍の 1 例

舞鶴市民病院 脳神経外科

小島 正行, 大山 憲治

中谷 英幸, 石川純一郎

〔緒言〕乏突起神経腫瘍は高率に腫瘍内石灰化を伴うが、CT 上頭蓋内石灰化巣のみであり mass effect の軽い例では術前脳血管奇形などの鑑別が容易ではない。今回我々は、CT 上頭蓋内異常石灰化巣と軽度の mass effect を示し、手術にて確定診断しえた乏突起神経腫瘍の 1 例を経験したので報告する。

〔症例〕51才、女性。1987年4月、8月、10月の計3回約5分間の意識消失発作を来し10月31日当科外来受診。11月5日精査のため当科に入院となった。頭部単純写にて右側頭部に異常石灰化陰影を認め、CT にても右側頭葉脳表近くの異常石灰化巣と軽度の mass effect が見られたが、周囲の浮腫及び造影剤増強効果は明らかでなかった。脳血管撮影では右中大脳動脈の内上方偏位を認めたが、腫瘍陰影及び脳血管奇形は明らかではなかった。MRI では石灰化を示す no signal の部分と浮腫を主体とする病変が混在した。術前検査にて low grade の神経腫瘍あるいは乏突起神経腫瘍が最も疑われたが、脳血管写上描出されない脳血管奇形を完全に否定しえなかった。11月19日右前頭側頭開頭にて石灰化腫瘍を全摘。腫瘍はおから状の軟かい部分と砂状の石灰化した部分より構成されていた。術後の組織診断は perinuclear halo を有する oligodendroglioma cell がびまん性に増生し、多数の石灰化が混在した。術後は神経学的異常所見を認めず12月6日退院。術後5ヶ月の現在腫瘍の再発は認めていない。

〔結語〕術前検査にて脳血管写上描出されない脳血管奇形との鑑別が困難であった石灰化乏突起神経腫瘍の

1例を報告した。本症例の診断においては MRI が特に有効であった。手術的に到達可能な異常石灰化巣に対してはその原因が不明瞭な場合、診断確定のため早期に手術を行うべきであると考えられた。

## 18) MRIT<sub>2</sub> 強調画像における腫瘍周囲高吸収域の検討 神経膠腫における悪性度との関係

大阪医科大学 脳神経外科

香月 修二, 山田 恭造

志熊 道夫, 太田 富雄

今回我々は、MRI における神経膠腫の悪性度と、T<sub>2</sub> 強調画像での高信号域の広がりについて検討した結果、対象的な所見を示した二例を認めたので文献的考察を加えて報告する。

症例1: 37才、男性。意識消失発作にて発症、入院時には神経学的異常を認めなかった。単純 CT にて右側頭葉～側頭葉の低吸収域及び、右側脳室の圧排を認めた。強調 CT にて増強効果は認めていない。T<sub>2</sub> 強調画像では、右前頭葉～側頭葉、更には対側の前頭葉にまで及ぶ広汎な高信号域を認めた。また Gadolinium による増強 MRI では右前頭葉の一部にのみ増強効果が認められた。組織所見は Astrocytoma grade II であった。

症例2: 50歳男性。左上肢の筋力低下にて発症。入院時神経学的所見とし、顔面を含む左半身の軽度の麻痺を認めた。CT 上、右前頭葉～側頭葉にかけて低吸収域を認め、増強 CT ではリング状増強効果を認めた。T<sub>2</sub> 強調画像で、CT で認めた低吸収域と一致した部位に限局性の高信号域を認めた。組織診断は Glioblastoma であった。

考察: 症例1では高吸収域は対側大脳半球にまで及んでいたが、組織診断は Astrocytoma grade II であった。これに対して、症例2では高吸収域の範囲が比較的限局しているにも拘らず、組織診断は malignant なものであった。これらを考え合わせると、MRI での T<sub>2</sub> 強調画像における高吸収域の広がりからは、その悪性度を容易には推測できないものと考えられた。

## 19) Interferon による悪性脳腫瘍の治療 合併症としての白血球および血小板減少症

滋賀県立成人病センター 脳神経外科  
 ○織田 祥史, 小西 常起  
 京都大学 脳神経外科  
 姜 裕, 西原 毅  
 上村 喜彦, 菊池 晴彦  
 大津赤十字病院 脳神経外科  
 上條 純成

島村 裕, 谷本 尚穂  
 河上 靖登  
 枚方市民病院 中検病理  
 堤 啓

Interferon- $\beta$  (IF $\beta$ ) 発売後, 14例の悪性神経膠腫の治療に使用した。4/14の症例で, IF $\beta$  の使用2~4週後に, 抗癌剤や放射線治療の影響を除外できる明らかな腫瘍の縮小や, 脳室壁播種の消失を CT 上確認した。また14例中4例は, 手術により CT 上残存腫瘍は無く, IF $\beta$  使用中に腫瘍の再発も認めなかった。

しかし, 当初の投与スケジュールである100万単位の3日連日投与, その後300万単位の連日投与の使用量を維持できた症例は2例に過ぎなかった。休薬の主な原因は, 白血球, 血小板の減少であり, 早いものでは使用後2~3日で白血球が2000~3000 (投与前6000~8000)/mm<sup>3</sup> まで低下した。これらは IF $\beta$  の休薬によって回復した。1例では使用後3週間目に全身発疹を生じ使用中止した。

今回の経験から, 悪性脳腫瘍の治療には IF $\beta$  の100万単位を週に1~2回程度使用することで必要かつ十分と考えられた。

3/14では腫瘍の再発を認めず, 白血球, 血小板減少が中心と思われる敗血症や DIC で死亡した。この原因として抗癌剤との併用が第一と考えられた。5FUの内服は影響を及ぼさなかったが, MMC および ACNU の動, 静注による白血球, 血小板の減少は非可逆的な骨髓抑制をきたす虞れが高かった。

悪性神経膠腫に対してインターフェロン療法を行う際, IF $\beta$  単独投与によって惹起される血液変化は休薬によって回復するが, 抗癌剤を併用した場合には頻回の末梢血のチェック (100万単位×週2回投与では, 週2回の検血) が必要で, 血小板が 10万/mm<sup>3</sup> 以下, または前回の1/2以下に低下した場合, および白血球が 3000/mm<sup>3</sup> に低下した場合には, IF $\beta$  投与を即時中断して, 慎重に経過を観察することが重要であると考えられた。

## 20) 内頸動脈の動注化学療法により視神経の変性を来した脳腫瘍の一例

神戸市立西市民病院 脳神経外科

悪性脳腫瘍の頸動脈の動注化学療法の副作用としては網膜毒性がよく知られているが, 視神経毒性については言及されていない。我々は, 眼動脈より末梢の内頸動脈への動注化学療法により視神経の変性を来した脳腫瘍症例を経験したので報告する。

症例は28才の女性で, 昭和62年8月10日に意識消失発作を来し, 意識回復後失語症が数時間あり, 当科に入院した。入院後に全身痙攣を来し, 意識回復後の神経学的所見には著変がみられなかった。CT 及び MRI 等の諸検査にて左前頭頭頂葉の腫瘍と診断し, 8月26日に開頭術にて Astrocytoma (Gr III) の摘出術を施行した。術後放射線療法を行い, 9月25日に眼動脈より末梢の左内頸動脈にカテーテルを挿入し, ACNU 150 mg と Cisplatin 100 mg の動注化学療法を施行した。動注後40日目に視力低下を訴え始めた。眼底所見は正常であったが, 以後急速に視野障害を認め, 左全盲と右耳側半盲となった。この際の MRI にて, 左視神経および視交叉の腫瘍性病変が疑われたため, 開頭術を行ったところ, 左視神経および視交叉の軽度腫脹のみで腫瘍は認められなかった。左視神経の生検を行ったが, その病理所見は視神経の髄鞘の著しい崩壊と軸索の部分的崩壊であった。制癌剤による視神経の変性と診断した。

内頸動脈の動注化学療法の副作用である網膜毒性を避けるため, 眼動脈より末梢の内頸動脈への動注が行われているが, 本症の如く動注により視神経自体の変性を来すことがあるので, 今後留意する必要があると思われる報告した。

## 21) Glioma に対する ACNU と Cisplatin の併用動注療法の

兵庫医科大学 脳神経外科

○松本 強, 進藤 秀樹  
 蒲惠 蔵, 前田 行雄  
 幸地 延夫, 中埜 賢  
 谷 栄一

当教室で最近の4年間に行った Glioma に対する ACNU と Cisplatin の併用動注療法についてその治療効果及び副作用を検討した。対象は, Glioblastoma

17例, Astrocytoma 8例, Oligodendroglioma 1例, Ependymoma 1例の手術例27例と、保存的治療を行った Pons glioma 1例の計28例である。年齢は4歳から86歳で男性12例、女性16例で、28例中5例は再発例であり、これらを除く23例では同時に放射線療法も行った。方法は、ACNU 2mg/kg, Cisplatin は内頸動脈には 60mg/sq・m, 椎骨動脈には 40mg/sq・m を注入量とし、副作用防止には、Dexamethasone 50mg を注入前後の2回に静注し、Mannitol, Sodium Thiosulfate を点滴静注した。椎骨動脈への注入は、心電図をモニターしながら行った。治療は、初発例では原則として術後放射線療法の開始時に行い、再発例では再発が明らかとなった時点で行った。結果は、当教室で行った ACNU の静脈投与と放射線療法を併用した10例を対象群として比較検討すると、Median Survival は対象群が42週に対し、Glioblastoma では57週であり、治療から再発までの期間をみると対象群が21週に対して Glioblastoma は31週と延長している。ただし、Kaplan-Meier 法による検定では有意差は認められなかった。また、Grade I, II の Astrocytoma に関しては、follow up 期間が9ヶ月～30ヶ月と短いため効果判定はできなかった。副作用は、ほとんどの症例で一過性の消化器症状を認めたが、施行後24時間以内に軽減消失した。腎障害はみられず、骨髄抑制は軽度であり、動注療法による toxicity である中枢神経症状や眼症状はみられなかったが、塞栓による合併症が一例に認められた。

結論は、ACNU と Cisplatin の併用動注療法は、Glioblastoma では、ACNU の静脈投与例と比較し、生存期間の延長傾向が認められた。副作用として、消化器症状及び軽度の骨髄抑制を認めたが、中枢神経毒性、眼症状、腎毒性などの重篤な副作用は起こらなかった。以上より、ACNU と Cisplatin の併用動注療法は、悪性脳腫瘍に有効な化学療法の一つであることが示唆された。

## 22) モルフォリノアンスラサイクリン系化合物 MX-2 のグリオーマに対する抗腫瘍効果

関西労災病院 脳神経外科

泉本 修一, 奥 謙

大阪大学 脳神経外科

有田 憲生, 早川 徹

大西 丘倫, 滝 琢有

山本 弘志, 最上平太郎

熊本大学 脳神経外科

生塩 之敬

キリンビール医薬開発研究所

米島 伸泰

目的：新規モルフォリノアンスラサイクリン誘導体 MX-2 は  $\log P=2.75$  (pH 7) と強い脂溶性を示し、脳腫瘍に対する効果が期待される。よって前回にひきつづき以下の検討をおこなった。方法(1)グリオーマ培養細胞 9L, C6, RG12, T98G, A172, U87MG, U373MG, KNS42 を用い、MX-2 の抗腫瘍効果を検討した。すなわち、各培養細胞を  $10\sim 13^{-3} \mu\text{g/ml}$  の各濃度の MX-2 に48時間接触させ増殖抑制効果を検討した。比較のため、Adriamycin および ACNU による抑制効果も検討した。(2)T98G 細胞を適当な濃度の MX-2 に1時間あるいは24時間接触させ、colony forming efficiency を求めてその殺細胞能を検討した。(3)ENU 誘発ラットグリオーマ細胞 OSG-8 を Wistar ラットに皮下移植し、MX-2 の腫瘍増殖抑制効果を検討した。すなわち、1mg/kg の MX-2 を4日間隔で3回投与した後、皮下腫瘍の体積を経時的に計測した。比較のため、Adriamycin および ACNU での抑制効果も検討した。

結果：(1)MX-2 で得られた  $IC_{50}$  (inhibitory concentration of drug for 50% cell kill) は 2.6 から 16 ng/ml であり、用いたすべてのグリオーマ培養細胞に対し低濃度で増殖抑制効果を示した。(2)1時間および24時間作用群とも濃度に依存して殺細胞効果がみられ、Adriamycin と同じ作用様式が考えられた。(3)MX-2 投与群において腫瘍体積の T/C は47%を示し、統計学的に有意な OSG-8 皮下腫瘍増殖抑制効果がみられた。

Adriamycin および ACNU 投与では有意な抑制効果はみられなかった。結論：培養グリオーマ細胞およびラット皮下移植グリオーマに対し、MX-2 は増殖抑制効果を示した。今後脳腫瘍治療に対する臨床応用が期待される。

## 23) 細胞性免疫能からみた脳腫瘍患者における抗てんかん薬の選択

済生会中和病院 脳神経外科

角田 茂, 川田 和弘

## 奈良県立医大 脳神経外科

宮本 誠司, 橋本 宏之  
森本 哲也, 榎 寿右  
京井喜久男, 内海庄三郎

細胞性免疫能からみた脳腫瘍患者における抗てんかん薬の選択に関し、臨床的な検討をしたので報告する。

〔方法〕対象は、基礎疾患に細胞性免疫能低下をもたない、真性てんかんや外傷性てんかんなどの患者で、1年間以上抗てんかん薬の有効血中濃度が維持された、8歳から69歳までの70例である。細胞性免疫能に関しては、末梢血リンパ球数、OKT4/OKT8、Leu7を測定し、それぞれ年齢別正常値を参考に評価した。薬剤としては、PB、PHT、VPAが最も多く、PB単剤22例、VPA単剤17例、PB+PHT（多剤Ⅰ群）11例、PB+VPA（多剤Ⅱ群）4例、PB+PHT+VPA（多剤Ⅲ群）4例、その他12例である。〔結果〕①末梢血リンパ球数に関しては、PB単剤41%、VPA単剤6%、多剤Ⅰ群36%、Ⅱ群50%、Ⅲ群25%に認められた。②OKT4/OKT8低下に関しては、PB単剤18%、VPA単剤6%、多剤Ⅰ群27%、Ⅱ群50%、Ⅲ群25%に認められた。③Leu7低下に関しては、PB単剤14%、VPA単剤6%、多剤Ⅰ群9%、Ⅱ群0%、Ⅲ群25%に認められた。④PBの細胞性免疫能低下に関し、服薬期間から検討すると、3年未満では末梢血リンパ球数減少が主体となり、3年以上ではOKT4/OKT8低下やLeu7低下が主体となる傾向がある。（結論）①PBとPHTは、長期投与により細胞性免疫能を低下させる可能性があり、脳腫瘍患者に投与すべきでない。②PBは肝癌のpromoterであり、HBs陽性患者、特に肝硬変患者において、肝癌を誘発する危険がある。また肝癌の頭蓋内転移によるてんかんに対し、PBは絶対的禁忌である。③細胞性免疫能からみた場合、脳腫瘍患者において、VPAが最も安全な薬剤と思われる。

igenicity が低下することを報告してきた。Tumorigenicity の低下の要因として宿主の免疫反応をみるため腫瘍内リンパ球の subset を解析することを試みた。方法：遺伝子導入にはレトロウイルスベクター pZIP.Neo.SV(X)I にマウス IFN- $\gamma$  cDNA を組み入れた pSV (Muy  $\Delta$ A) を用いた。1 $\times$ 10<sup>6</sup> 個の IFN- $\gamma$  遺伝子導入腫瘍細胞をマウス鼠径部皮下に接種し、その腫瘍内リンパ球浸潤を親株をコントロールにして1週から3週目の凍結標本にて比較した。この際、Thy-1, Lyt-1, Lyt-2, L3T4 および asialo-GM1 を酵素抗体法で染色し subset の解析を行った。

結果：IFN- $\gamma$  遺伝子導入腫瘍は、その IFN- $\gamma$  産生量に従って tumorigenicity が低下した。つまり、親株を接種したマウスの生存期間が接種後約38日であるのに対して、IFN- $\gamma$  の産生量の少ない C1300 $\gamma$ 3 で約68日、IFN- $\gamma$  の産生量の多い C1300 $\gamma$ 22 では約75日と延長していた。また親株および C1300 $\gamma$ 3 では100%生着するのに対して C1300 $\gamma$ 22 では約20%であった。腫瘍内リンパ球浸潤は Thy-1 陽性T細胞が主体で、親株の腫瘍では3週目で僅かにみられるだけであるが、IFN- $\gamma$  遺伝子導入腫瘍では1週目よりすでにリンパ球の浸潤がみられ、被膜や血管周囲に集積していた。また subset の解析では、1, 2週目で asialo-GM1 や Lyt-1 陽性細胞が多数みられ、時間経過とともに Lyt-2 陽性細胞や L3T4 陽性細胞の浸潤が層状にみられた。

考察：IFN- $\gamma$  遺伝子導入腫瘍細胞は常時 IFN- $\gamma$  を産生しており、組織適合抗原や腫瘍特異抗原の表出を高め、さらに IFN- $\gamma$  が免疫担当細胞を刺激し、腫瘍局所で免疫反応の活性化に役立っているものと考えられる。腫瘍内浸潤リンパ球の解析により、tumorigenicity の低下の一因に宿主の免疫反応によることが示唆された。

## 24) インターフェロンガンマ遺伝子導入腫瘍における浸潤リンパ球の解析

京都大学 脳神経外科

西原 毅, 宮武 伸一  
山崎 俊樹, 山下 純宏  
菊池 晴彦

目的：我々はマウス神経芽細胞株 C1300 にレトロウイルスベクターを用いてインターフェロンガンマ (IFN  $\gamma$ ) 遺伝子を導入し、その皮下生着腫瘍の tumor-

## 25) ラット脳腫瘍細胞株 9L および 9L/R細胞における Ha-ras 遺伝子の in situ hybridization による解析

神戸大学脳神経外科

伊地智昭浩, 穀内 隆  
玉木 紀彦, 松本 悟

神戸大学第二病理

陳 恵 玲, 前田 盛

〔はじめに〕種々の悪性腫瘍において癌遺伝子と発癌

の関係が解明されつつあり、発癌の機構として癌遺伝子の増幅, point mutation などが考えられている。一方、悪性腫瘍において染色体の異常もよく認められる。ラット脳腫瘍細胞株 9L および 9L/R では Ha-ras 遺伝子の転写の亢進が見られ、Ha-ras 遺伝子の存在する染色体の1番に異常が認められたのは Ha-ras 遺伝子をプローブとして in situ hybridization を行なった。

〔方法〕(1)細胞をコルセミドで処理した後、従来のGバンド法によって染色体分析を行なった。(2)Gバンドを行なわなかった染色体標本で Ha-ras 遺伝子をプローブとして in situ hybridization を行なった。ニック転写キットを用いてトリチウム標識した上記のプローブを hybridization 溶液に加え、これを染色体標本スライドガラス上にコートした。14-16時間42度で加温した後、SSC、フォルムアミドからなる液で洗浄し、1-2週間オートラジオグラフィーをおこなった。

〔結果〕(1)ラットでは Ha-ras 遺伝子は染色体の1番に存在するが、両細胞において1番の染色体に関連した共通の異常が見られた。正常の1番と1pおよび1qのcentromereに近い部分の欠失を持つもののほかに9L細胞では rob (1;6) (6qter-6q13-1qter-1cen-1qter-6q13-6qter), 9L/R細胞では t(1;6) (1pter-1cen-1qter-6q13-6qter) の形を取る異常が認められた。下線の部分が共通の異常である。(2)染色体上での Ha-ras 遺伝子の局在部位を in situ hybridization で同定した。9L, 9L/R細胞において、正常および異常な染色体1番とも Ha-ras 遺伝子は1q43の部位に存在した。

〔まとめ〕ラット脳腫瘍細胞株 9L, 9L/R細胞では Ha-ras 遺伝子の存在する染色体の1番に異常が見られたが、正常および異常な1番染色体とも Ha-ras 遺伝子は1q43の部位に局在した。この in situ hybridization 法は遺伝子発現機序を解明するうえで有力な方法の1つになりうると考えられる。

## 26) ヒト脳腫瘍における c-myc 遺伝子発現の検討

市立豊中病院 脳神経外科

○中島 義和, 金井 信博

大阪大学 脳神経外科

吉峰 俊樹, 森内 秀祐

早川 徹, 最上平太郎

〔目的〕c-myc 遺伝子は細胞の分化や増殖と密接な関

係をもち、いく種かの腫瘍細胞において異常な発現を来していることが知られている。私どもは今回、ヒト脳腫瘍における c-myc 遺伝子の発現状態を2種の特異抗体 (polyclonal および monoclonal) を用いて免疫組織化学的に検討した。

〔方法〕手術時得られたヒトグリオーマ組織および C6 rat glioma, T98G human glioma, COLO 320 DM human colon cancer 細胞について、合成 c-myc ペプチドに対し作製された Oncor 社の polyclonal 抗体 (Oncor) および monoclonal 抗体 (Cambridge) をもちいた酵素抗体法 (ABC 法) を行った。

〔結果〕ヒトグリオーマ組織では polyclonal 抗体を用いると細胞核に限局した反応がみられ、細胞質には時に淡い陽性反応がみられるのみであった。一方、monoclonal 抗体を用いると多くの細胞核の他、細胞質にも強い陽性反応がみられた。とくに gemistocytic cell では細胞質が強い陽性を示し、細胞核はすべて陰性であった。使用抗体の差によるこのような相違を検討するため、positive control として c-myc COLO 320 DM 細胞を用いると monoclonal 抗体では殆どの細胞に強い陽性反応がみられるのに対し、polyclonal 抗体では少数の細胞に弱い陽性反応がみられるのみであった。Monoclonal 抗体を用いると C6 glioma 細胞ではいくつかの細胞核に陽性反応がみられたが、特に M 期の細胞では細胞質にも陽性反応がみられた。T98G glioma 細胞では少数の細胞核の他、細胞質にも弱い陽性反応がみられた。

〔結論〕今回用いた monoclonal 抗体は c-myc 遺伝子産物の検出に優れていると考えられる。これにより多くのグリオーマにおいて c-myc 遺伝子産物が検出され、とくに一部の細胞では細胞質に豊富に存在することが明らかになった。

## 27) 細胞分化における c-src 遺伝子産物の発現とそのプロテインキナーゼ活性について

京都大学医学部 脳神経外科

松本 真人, 山下 純宏

山崎 俊樹, 菊池 晴彦

京都大学ウイルス研究所 病理部

秋山 徹, 難波雄二郎

花岡 正男

癌遺伝子には、細胞増殖に深く関与しているものが

ある一方、c-src 遺伝子のように血小板や神経系などで、その遺伝子産物が多量に発現し、細胞分化との関わりが注目されているものがある。

そこで今回我々は、ヒトの neuroblastoma 培養細胞を対象として、様々な分化誘発物質を用いて分化せしめ、細胞分化と c-src 遺伝子の発現及びそのチロシンキナーゼ活性につき、若干の知見を得たので報告する。〔方法〕用いた培養細胞は、GOTO, IMR32, NB-1, SK-N-DZ などのヒト neuroblastoma, 対照としての T98G ヒト glioblastoma である。分化誘発には培養液よりの血清除去や dbc-AMP, retinoic acid の添加などの classical な方法以外に、一部 tyrosine kinase inhibitor 作用をもつ Erbstatin, Genistein を使用した。

6 日間の経過観察で形態学的変化を見ると共に、neuron 系の分化関連抗原である neurofilament の発現を、immunohistochemical study で検討した。また c-src 遺伝子産物の発現と、その細胞内での機能を、抗 pp60<sup>src</sup> 抗体と、抗リン酸化チロシン抗体を用いて、免疫沈降法により検討を加えた。

〔結果〕血清除去で最も著明な形態学的変化(神経様突起伸長)を示した GOTO, IMR32 を選び、免疫沈降法を用いて pp60<sup>src</sup> の発現を検討した。分化した状態では neuron specific c-src 遺伝子産物の発現が見られ、細胞内蛋白のチロシンリン酸化も観察された。また、SK-N-DZ 細胞で、tyrosine kinase inhibitor である Erbstatin, Genistein を作用させたところ、神経様突起伸長および neurofilament の発現増大が見られた。

〔考察〕神経系細胞の“分化”には、細胞内蛋白のチロシンリン酸化が、深く関与していることが考えられる。

## 28) Glioma の細胞遺伝学的検討

京都府立医科大学 脳神経外科

○法里 高, 中村 公郎

伊林 範裕

同 第三内科

谷脇 雅史

同 衛生学教室

稲澤 譲治

済生会滋賀県病院 脳神経外科

中川 善雄

松下電器健康保険組合松下記念病院  
脳神経外科

吉野 英二, 鈴木 憲三

東京医科歯科大学 脳神経外科

平川 公義

目的: 染色体異常と発癌または悪性増殖との関連については、古来多くの研究があり、種々の角度からさまざまな議論がなされてきた。造血器悪性腫瘍では、疾患特異的異常が明らかにされ、発癌遺伝子の再構成や増巾の発見の端緒を与えた。一方固形腫瘍に関しては、分裂像を得ることが困難であり、更にきわめて複雑な異常を呈するため、解析が遅れている。今回我々は、Glioblastoma 7例, Astrocytoma 4例, Ependymoma 1例, 計12例に対して細胞遺伝学的検討を行った。

方法: 手術にて摘出した腫瘍組織をコラゲナーゼ解離法にて処理後1~2週間培養した。細胞回収前の3時間コルセミド(0.1mg/ml)を固定液にて固定後、スライドガラス上に滴下、火炎乾燥し標本を1週間 37°C で aging した後、トリプシン処理によるG染色法を施行した。

結果: Astrocytoma の1例で染色体数59の数的異常を、Glioblastoma の1例でC群サイズのマーカー染色体を検出した。他は正常核型であった。

結論: Mark らは53例の neurogenic tumor の染色体分析を行い、C群、D群染色体の異常が多いと報告している。我々も同様に Glioblastoma の1例でC群サイズのマーカー染色体を認めた。今後、同様の症例を集積することにより、疾患特異的異常の有無が明らかになるものとする。

## 29) Medulloblastoma 株の樹立

大阪大学付属病院脳神経外科

田村 和義, 清水 恵司

岡本 裕, 山田 正信

松井 豊, 馬淵英一郎

市立吹田市民病院脳神経外科

滝本 洋司

箕面市立病院脳神経外科

岩田 吉一, 水田 忠久

早川 徹, 最上平太郎

小児脳腫瘍のなかで最も発生頻度の多い Medulloblastoma は、悪性度が高く、脳脊髄腔に播種しやすいという性質を有し、髄腔内播種病巣にて死に至る事

も少なくない。しかし、この腫瘍の培養株を樹立するのは非常に困難であり、培養株を樹立したという報告は、今までに世界中で10数例にすぎない。今回我々が、樹立した Medulloblastoma 株 (ONS-76) は、2歳女児の小脳虫部に発生した直径 3 cm の原発巣の切除片より primary explant 法を用いて、樹立できた培養細胞株である。この細胞株の doubling time は18.6時間であり、培養開始後より約1年経過し、現在80回の継代培養を続けているが、増殖速度に変化は認められない。この継代細胞を0.3% soft agar 上で培養すると、増殖速度はやや低下するも colony を形成した。また、 $5 \times 10^7$  個の培養細胞ヌードマウス (BALB/c nu/nu, ♀) の皮下に移植すると、約3週間で母指頭大の皮下腫瘍を形成した。ヌードマウスの皮下に生着した腫瘍細胞では、 $1 \times 10^7$  個の細胞で十分継代可能であった。ヌードマウスの皮下継代細胞の場合  $5 \times 10^7$  個の細胞をヌードマウスと同系の正常な BALB/c マウスの腹腔内に移植すると、移植後3—6週間にてマウスは腫瘍死した。ヒト由来の腫瘍が免疫学的に正常なマウスに生着する要因を調べるために、我々は腫瘍細胞の主要組織適合抗原 (HLA 抗原) を調べたが、通常の培養条件では、HLA 抗原を表現していなかった。更に、Interferon- $\gamma$  存在下での HLA 抗原の表現性について検索中であるが、この MLA 抗原を表現していないことが、正常マウスにヒト腫瘍が生着する一要因である可能性が示唆された。

### 30) 脳腫瘍細胞による毛細血管透過性因子の産生について

#### —腫瘍性脳浮腫発生における役割—

大阪大学 脳神経外科

大西 丘偏, 有田 憲生

早川 徹, 最上平太郎

熊本大学 脳神経外科

生塩 之敬

Memorial Sloan-Kettering Cancer  
Center

W. R. Shapiro

腫瘍性脳浮腫の発生機序については不明な点が多い。我々は C6 グリオーマ移植ラット脳腫瘍において腫瘍組織のみならず腫瘍周辺脳組織での毛細血管透過性の亢進を証明してきた。今回、我々は脳腫瘍細胞が正常毛細血管透過性を高める因子を産生しているかどうか

について定量的 autoradiography の手法を用いて検討した。

〔方法〕C6 グリオーマ細胞を無血清培地で培養し、その培養上清を得た。この上清画分より蛋白濃縮画分 (SUP-C) 及び脂質画分 (SUP-L) を調製し、これらを正常ラット脳内に微量持続注入した。注入一定時間後、 $^{14}\text{C}$ -aminoisobutyric acid (AIB) を tracer として定量的 autoradiography 法により局所毛細血管透過性を AIB の blood-to-brain transfer constant  $K$ ;  $\mu\text{l/g} \cdot \text{min}$  として評価した。

〔結果〕SUP-C 及び SUP-L は各々の対照と比し、局所毛細血管透過性を著明に亢進させた。SUP-C の効果は SUP-L のそれと比較し、より広範かつ高度であった。[ $K_{\text{SUP-C}}: 10.83 \pm 0.99$ ,  $K_{\text{control}}: 2.53 \pm 0.22$  ( $p < 0.001$ ),  $K_{\text{SUP-L}}: 5.61 \pm 0.23$ ,  $K_{\text{control}}: 2.67 \pm 0.36$  ( $p < 0.01$ )] 組織学的には SUP-C は軽度の浮腫性変化を来したのみであったが、SUP-L では注入部位を中心として組織破壊像を生じた。SUP-C は分子量 10 Kd 以上の蛋白質を含んでおり、70°C, 30分の熱処理により失活した。一方、SUP-L はその主成分として中性脂質及び遊離脂肪酸を含んでいた。glucocorticoid の効果を検討するため SUP-C 注入1時間前に dexamethasone (10 mg/kg) をラット腹腔内に投与した。dexamethasone 前処理により、SUP-C による毛細血管透過性は著明に抑制された。[ $K_{\text{SUP-C}}: 8.30 \pm 0.82$ ,  $K_{\text{SUP-C+Dex}}: 1.33 \pm 0.64$  ( $p < 0.001$ )]

〔結論〕脳腫瘍細胞は毛細血管透過性を亢進させる因子を産生し、その因子には分子量 10 Kd 以上の蛋白質と水可溶性の脂質が含まれていることが示された。また蛋白性因子の効果は glucocorticoid にて著明に抑制された。

### 31) 培養ヒト脳腫瘍細胞に対するヒトリ ンバ球の細胞障害に関する電顕的観 察 —LAK と CTL の比較—

京都大学 脳神経外科

岩崎 孝一, 松本 真人

西原 毅, 宮武 伸一

山崎 俊樹, 山下 純宏

菊池 晴彦

CTL (cytotoxic T lymphocyte) および LAK (lymphokine-activated killer) は悪性腫瘍の養子免疫療法の効果細胞の代表的なものであり、その有効性に

関しては多くの報告がある。しかしこれらの細胞の標的細胞認識および細胞障害の機構に関しては不明な点も多くある。今回我々は、両者の細胞障害のメカニズムを解明するため、*in vitro* における脳腫瘍細胞とこれらの効果細胞との *interaction* を電顕を用いて形態学的に検討した。

方法：標的細胞としてはヒトグリオサルコーマより樹立した細胞株 GI-1 を用い、効果細胞としては共に自家リンパ球より得られた LAK, CTL を用いた。LAK はリンパ球分画を IL-2 (interleukin-2) で5日間活性化したもの、CTL はリンパ球を自家腫瘍(GI-1)による抗原刺激を行い限界希釈法にてクローン化したものである。これらの標的細胞と効果細胞を IL-2 を含む培養液中で混合培養し経時的に固定した後、型どおり試料作成し走査型および透過型電顕にて観察した。

結果：LAK および CTL は形態学的に異なる細胞集団であった。即ち LAK は多形性の大型細胞（平均長径  $8\mu$  前後）で表面は長い突起を持つものが大部分であったが、その内部構造は大きな顆粒を持つものと顆粒を持たないものが混在していた。一方 CTL は比較的小型（平均長径  $5\mu$  前後）で表面が平滑なものと比較的小い突起を持つものが混在していたが、内部には多くの小顆粒を有していた。また、脳腫瘍細胞との *interaction* においては LAK, CTL 共に経時的に標的細胞表面に付着するものが多くなり、リンパ球が付着した細胞に強い変性像をみとめた。細胞障害の超微構造に関しても両者に差異をみとめたが LAK, CTL 共に液性の細胞障害因子の関与が示唆された。

### 32) フローサイトメトリーによる FITC 標識 BrdV を用いた脳腫瘍の細胞回転時間の解析

関西医科大学 脳神経外科

大内 雅文, 河本 圭司  
稲垣 隆介, 安田 敬済  
坂井 信幸, 河村 悌夫  
松村 浩

チミジンのアナログである BrdV が DNA の合成期に核内に取り込まれることが発見され、BrdV モノクローナル抗体が開発されるようになり、フローサイトメトリーを利用した細胞回転時間、世代交代時間が簡便に経時的に観察できるようになってきた。今回我々は、脳腫瘍株化細胞と、手術材料よりの培養細胞

について細胞回転時間を解析したので報告する。

方法：T<sub>9</sub> rat glioma, ヒト glioma 株化細胞、手術材料（髄膜腫）を培養し、propidium iodide-FITC 標識 BrdV の二重染色法を用いて、DNA ヒストグラム、陽性細胞率より細胞回転時間、S 期時間を測定した。また種々の脳腫瘍の初代、二代目培養の cell kinetics を比較した。

結果：株化細胞の3時間毎の BrdV 陽性細胞を経時的にみると、その変化がサイカーブとしてプロットされ、T<sub>9</sub> rat glioma の細胞回転時間は17時間、S 期時間は11時間と算定された。KMU-100 glioma 株化細胞では細胞回転時間は21時間、S 期時間は12時間であった。手術材料の3代目髄膜腫細胞では、細胞回転時間は24時間で、S 期時間は15時間であった。また髄膜腫の original の増殖指数が9%であるが、2代目培養では22%と著しく増加し、“増殖”のパターンを示した。

〔まとめ〕抗 BrdV モノクローナル抗体を用いてフローサイトメトリーにより、2種の株化選択、手術材料の1例（髄膜腫）の細胞周期、S 期時間を測定でき、今後この方法は種々の培養細胞の生長解析に応用しうると考えられた。

### 33) 脳腫瘍における Glial fibrillary acidic protein 発現の Flowcytometrical analysis

神戸大学 脳神経外科

○穀内 隆, 伊地智昭浩  
玉木 紀彦, 松本 悟

脳腫瘍の悪性度を判定する際、細胞増殖能、浸潤能などのほかに細胞の分化度も重要な要因と考えられる。現在まで脳腫瘍の分化度の検討には、glial fibrillary acidic protein (GFAP) の免疫組織学的解析が行われている。我々は、Flowcytometry を用いて脳腫瘍の分化度を解析する試みを行っており、今回若干の基礎的知見を得たので報告する。

〔対象と方法〕用いた細胞は、ラット 9L glioma cell line, KNS-42 ヒト glioma cell line, U-251MG ヒト glioma cell line および手術時採取初代 glioma 細胞 (glioblastoma 2例, astrocytoma 2例)。Flowcytometry による解析は、培養下 cell line および手術時採取脳腫瘍組織より調整した単離細胞を、冷70%エタノール固定の後、RNase (1 mg/ml) 37°C, 30 min 処



理後, ウサギ抗 GFAP 抗体 1 hr. 37°C 処理, その後 FITC 結合抗ウサギ IgG 1 hr 処理の後, propidium iodine (8  $\mu$ g/ml) で DNA 染色を行い, FACS440 を用いて, GFAP の発現と DNA pattern を tow parameter analysis により解析した.

〔結果〕対数増殖期のヒト glioma cell line において, 軽度の GFAP の発現を認めたが, dibutyl cyclic AMP 1 mM, 48時間処理によって GFAP の発現の増大(特に G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期での発現)を認めた. 初代培養ヒ

ト脳腫瘍細胞では, glioblastoma において DNA の多型性が認められ, また GFAP の発現は軽度であった. 一方, より良性な astrocytoma では, DNA の多型性は認められず, その反面 GFAP の発現がより多く認められた.

〔まとめ〕ヒト glioma 細胞では DNA の多型性と GFAP の発現に関連が認められ, 増殖能の低い astrocytoma では, GFAP が多く存在する傾向を認めた.